

総説

小麦タンパク質とアレルギー

— 小麦依存性運動誘発アナフィラキシーに注目して —

香西はな^{*1} 矢野博己^{*2} 加藤保子^{*1}

要 約

現在、小麦はアレルギーを引き起こす三大食品の一つとされており、更に食物依存性運動誘発アナフィラキシーの最多原因食品としても注目されている。これまで、小麦アレルギーとしては、Baker's Asthma やセリアック病などがよく知られており、原因タンパク質としてはそれぞれ塩溶性タンパク質、グリアジンであるとの報告が多い。近年問題となっている小麦依存性運動誘発アナフィラキシー(WDEIA)に関しては、 ω -グリアジンであると報告されている。WDEIAの発症メカニズム解明のため、我々は、B10.A マウスと卵白リゾチーム(Ly)を用いて、モデル実験動物系を確立した。各小麦タンパク質で感作したB10.Aマウスのアレルギー投与後の疲労困憊運動時間は非感作群と比較して短く、更に、グリアジン次いでグルテン群の小腸粘膜上皮組織の損傷は激しいものであった。マウスを用いて検討したWDEIAの原因タンパク質はグリアジン次いでグルテンである可能性が高く、これらのタンパク質が小腸粘膜上皮組織を著しく損傷させ、体内へのアレルギーの吸収も促進、更に、運動がこの損傷を増悪させることが考えられた。このような小腸粘膜上皮組織の損傷は、セリアック病でも観察され、セリアック病では、グリアジンの消化生成物であるペプチドがかなりの毒性ペプチドであることが報告されてきており、このようなグリアジンタンパク質の特性とWDEIAとの関係も示唆されるものであった。本報告では、小麦タンパク質とWDEIAに関して、これまで進められてきている研究の流れと、原因小麦タンパク質に関する情報を解説した。

はじめに

現在、小麦はアレルギーを引き起こす三大食品の一つとされており、難治性であることが問題視されている。小麦アレルギーについての研究は免疫学の観点から食物アレルギー発症機序の解明について、食品学の観点からはグルテンのアレルギー活性等について議論されている。我々は小麦アレルギーの中で特に食物依存性運動誘発アナフィラキシーに注目し、これまでの研究の流れとこれからの展望を解説する。

食物アレルギーの現状

近年、アレルギーは大きな社会問題であり、国民の関心も非常に高い。1996~1997年にかけて厚生省(現厚生労働省)は、症状が重篤になる可能性が高く、因果関係が明確な即時型全身反応を呈する食物アレルギーの実態把握を目的とした調査を実施した¹⁾。全国12都道府県で計19,734人を対象に即時型反応を

呈する食物アレルギーの発症率を調査した結果、即時型全身症状の既往が7.3%に認められた。このような食物アレルギー患者の増加を受けて、2000~2002年度には厚生労働省は更に正確な実態を把握するため、アレルギー専門医2,000人を通じた全国調査を行った²⁾。その結果、原因食品として鶏卵(38.3%)、乳製品(15.9%)に次いで小麦(8.0%)が挙げられた。更に2001年4月1日からは、アレルギーの発症数や重篤度から勘案して表示する必要性の高い小麦、そば、卵、乳及び落花生の五品目について、アレルギー物質を含む特定原材料としての表示が義務付けられるようになった。現在、容器包装された加工食品は特定原材料を含有する場合にはそれが微量であっても、当該原材料名を表示することとされている。このように食物アレルギーは我々の生活において身近な問題となっており、また、これまで三大アレルギーとは鶏卵、乳製品及び大豆製品であったが、最近では鶏卵、乳製品に次いで小麦が代表的な

*1 川崎医療福祉大学大学院 医療技術学研究科 健康科学専攻 *2 川崎医療福祉大学 医療技術学部 健康体育学科
(連絡先) 香西はな 〒701-0193 岡山県倉敷市松島288 川崎医療福祉大学
E-Mail: hkozai@rehab.osakafu-u.ac.jp

アレルギーであることが明らかとなった。

我が国における小麦粉の消費量は、1937年頃は57万tで、その内約7万t(12%)がパン用として使われていた。その後消費量は、1955年には208万tに増え、その内の32%に当たる約67万tがパン用であった。このようにパン用に使われた小麦粉の量は1935年から1955年の20年間で約10倍に増えた。その後もパンの消費は伸び続け、パン用小麦粉の消費量は1975年には141万t、1992年には170万tとなった。このような小麦消費量の増加が小麦アレルギー増加の背景にあると考えられる。

小麦タンパク質の分類

小麦の主要タンパク質は溶解性の違いによって、水・塩溶性であるアルブミン・グロブリン、アルコール可溶性であるプロラミン(小麦タンパク質の場合グリアジン)、アルカリ可溶性であるグルテリン(グルテニン)の4種類に分類される。さらにグリアジンは電気泳動によって α 、 β 、 γ 、 ω の4タイプに分類され、またグルテニンは高分子量(HMW)、低分子量(LMW)の各サブユニットに分けられる。アルブミン、グロブリン画分には生理活性をもつタンパク質、例えばアミラーゼ、アミノペプチダーゼ、リボキシゲナーゼ等の酵素類も含まれる。グリアジンとグルテニンは小麦全タンパク質の80%とそのほぼ大部分を占めており、製パンの過程でドウを形成し粘弾性等の物性に深く関わっているため古くから物性を中心とした多くの研究結果が報告されてきた^{3,4)}。

グリアジンは1本のポリペプチド鎖から構成される単量体タンパク質であるのに対し、グルテニンはいくつものポリペプチド鎖がジスルフィド(S-S)結合を介して重合したものである。グルテニンはそのままの形ではアルコールに溶けないがS-S結合を切断し単量体の形(サブユニット)に解離させると

アルコールにも溶けるようになる。したがって最近ではグルテニンサブユニットも基本的にはプロラミン類として分類しようという考え方が定着しつつある⁵⁾。新しい分類法ではsulfur(S)-poor、S-rich、高分子量(HMW)プロラミンサブユニットの3グループに分けられる(表1)。

S-poorプロラミンは先の分類法では ω -グリアジン(M.W.44~78kDa)に、またHMWプロラミンはグルテニンの高分子量サブユニット(95~136kDa)に相当する。S-richなプロラミンには α -(32kDa)、 γ -グリアジン(38~42kDa)に加え、グルテニン中の低分子量サブユニット(36~44kDa)が含まれる。各グループに共通するタンパク質の一次構造上の特徴はアミノ酸の繰り返し配列の領域が存在することであり、また、タンパク質中のシステイン残基はそのほとんどが繰り返し配列部分以外の領域に存在している⁶⁾。どのグループのタンパク質も、グルタミン、プロリン含量が非常に高いことが特徴的である。S-poorプロラミンはS-richプロラミンに比べて分子量が若干大きく、システインやメチオニンをほとんど含まなくて、フェニルアラニンが多い。従って、疎水部位が多く脂質との結合性が高いと考えられる。

小麦アレルギーについて

小麦アレルギーについての研究は、製粉・製パン業者に古くから知られているBaker's Asthmaや、小児に多くみられグルテン吸収障害であるセリアック病などに関する分野で進んできた。Baker's Asthmaは古くから職業性喘息の一つとして知られており1700年代初めにRamazzini⁷⁾は製パン職人にはしばしば咳と息切れを示し、ついに喘息症状を呈するものがあることを報告している。我が国における最初の症例報告は、1971年の城ら⁸⁾によるものである。その後、小室ら⁹⁾による疫学調査も行われてきた。症状としては

表1 グルテンタンパク質の分類と特徴(Wrigleyら³⁾)

New classification (Prolamin)	S-poor		S-rich		HMW
Old classification	ω -gliadin	α -gliadin	γ -gliadin	Glutenin LMW subunit	Glutenin HMW subunit
A part of amino-acid composition (mol%)					
Glx (Almost Gln)	14~53	36~42	39~40	38	34~39
Pro	20~30	15~16	18~19	15	13~16
Gly	0.9~1.4	1.9~2.7	2.7	3.3	14~20
Phe	8.1~9.0	3.7~3.9	1.4~1.7	4.7	0.3~1.1
Lys	0.3~0.5	0.5	0.5~1.1	0.7~0.8	0.9~1.1
Cys	0	1.8~1.9	1.9~2.0	2.7	0.4~1.5
Met	0~0.1	0.9~1.2	0.9~1.7	0.6	trace~0.4
M. W. (kDa)	44~78	32	38~42	36~44	95~136

咳、ぜい鳴、息切れ、熱、鼻づまり、皮膚の痒みや発疹など¹⁰⁾で、主要アレルギーは塩溶性タンパク質であるアルブミン・グロブリン画分であると言われてきた^{11,12)}。これに反して、Walshら¹³⁾やWeissら¹⁴⁾らは不溶性であるグリアジン及びグルテニンがアレルギーとなり得ることを示唆した。これを受けてSandifordら¹⁵⁾は小麦吸引によって暴露された製粉・製パン業者の塩溶性タンパク質にポジティブな血清を用いて、不溶性プロラミンに対する特異IgEの同定を行った。その結果、これらの血清から α -グリアジンに特異的なIgEが検出されたことを報告した。また ω -グリアジン特異IgEも高い割合で検出された。 α -、 ω -グリアジンは他のグリアジンよりも高いアレルギー性をもつことが示され、 α -、fast ω -グリアジン及びグルテニンは塩溶性の小麦アレルギーと非常に近い関係にあること示された。即ち、それらのプロラミンのアミノ酸配列の特定部位が塩溶性タンパク質のアミノ酸配列の一部との相溶性が高いことを示唆したものである。

一方、セリアック病は日本ではあまり知られていないが、ヨーロッパなど諸外国では1,000人に1人、また、最近では約300人に1人が発症すると報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。この疾患は長年の間子供に多く発症すると言われてきたが、1970年代後半から子供の患者数は減少している反面、高齢者の患者数が増加しているため、全体の発症頻度はそれほど変化がないのが現状である。セリアック病は長期にわたるグルテン感受性の腸疾患であり¹⁹⁾、栄養素の吸収不良や小腸の組織学的損傷によって特徴づけられる²⁰⁾。1980年代からはこの疾患に遺伝子が大きく関わっていることが明らかとなり、現在では遺伝学及び免疫生物学的見地からの研究が進んでいる²¹⁻²³⁾。1998年、Nilsenら²⁴⁾によって、小腸粘膜上皮組織の炎症が発症する引き金として、抗原提示分子であるHLA-DQ2を介する抗原認識によりIL-2レセプターの発現が促進されIFN- γ などの免疫細胞を増殖、活性化するサイトカインが放出されるためであると報告された。一方、Mossら²⁵⁾はセリアック病患者の小腸においてはアポトーシスが亢進しており、これは小腸絨毛の萎縮が原因ではないかと考察している。また最近では、T細胞による抗原認識に、グリアジン由来のペプチドが組織トランスグルタミナーゼにより部分的に脱アミドされることが必要であることが明らかとなってきた²⁶⁻³⁰⁾。更に、Sanderら³¹⁾は腸管上皮モデル細胞であるCaco-2細胞を用い、グリアジンが腸管上皮細胞間にあるタイトジャンクションの形成に与える影響について報告している。Caco-2細胞培養時にペプシン及びパンクレアチン消

化したグリアジン由来のペプチドを管腔側へ添加すると、タイトジャンクションの形成は非添加時の4割にとどまった。また、タイトジャンクション形成及びタイトジャンクション結合タンパク質の発現がグリアジン由来のペプチドにより調節されていることが明らかとされ、この結果はグリアジン由来のペプチドが腸管上皮透過性を亢進させる原因の一つと考えられる。このようにグリアジン関与の免疫システムと小腸粘膜上皮組織の形状変化を明らかにすることがセリアック病の発症機序解明につながるのではないかと研究者の間で注目を集めている^{32,33)}。

小麦依存性運動誘発アナフィラキシー

(Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: WDEIA)

食物依存性運動誘発アナフィラキシー (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA) の原因食品として小麦が注目されている。FDEIAはある特定の食物摂取後に運動負荷が加わった場合に限り発症するという疾患であり、症状としては、吐き気、蕁麻疹、血管性浮腫、鼻炎、呼吸困難、喘息、意識障害などのアナフィラキシーショック症状が報告されている³⁴⁾。我が国の発症例について、1990年に渡辺ら³⁵⁾は15歳の学生が食後にジョギングをすると呼吸困難と蕁麻疹、痒みなどによる全身性の皮膚紅斑が見られた症例を報告し、Dohiら³⁶⁾の行ったFDEIAの日本人患者11人の症例報告でも同様の症例が報告されている。一方、原田ら³⁷⁾は、1983年から1998年までの16年間に渡る長期間に症例報告されてきた167例のFDEIAを集計し、その原因を分析した。その臨床的特徴として、1)10歳代の男性に好発する、2)原因食品としては小麦が最多で次いでエビである、3)原因食品に対する即時性アレルギー反応検査は大部分陽性を示し、基本的にI型アレルギーに基づく反応と考えられる、4)本症の報告は年次毎に増加傾向を認めている等と分析された。

海外のFDEIAについての報告としては、Palosuoら³⁸⁾の全身性の蕁麻疹を繰り返し起こしている18人の成人患者について、またShefferら³⁹⁾の痒みを伴う皮膚の紅斑と蕁麻疹、上気道部症状による血管性浮腫などの症状を持つ7人の成人患者についての報告等がある。これら報告された患者は、食後3~4時間までに運動をしたことでアナフィラキシー症状がみられたことから、運動が食品の消化・吸収に何らかの影響を及ぼしたのではないかと考察されている。

小麦が原因で発症する運動誘発アナフィラキシー

(WDEIA)に関する研究では、小麦の主要アレルゲンを究明した幾つかの研究がある。1985年、Kushimotoら⁴⁰⁾はWDEIAの症例報告を行うと共に、グルテンをペプシン、あるいはトリプシン消化処理した後の消化生成物を用い、皮膚テストを行った。その結果、ペプシン消化後のグルテンは未分解のグルテンと比較してアレルゲン活性が同等またはそれ以上に上昇した。しかし、トリプシン消化はアレルゲン活性にあまり影響を及ぼさなかった。即ち、グルテンのアレルゲン活性は胃で高くなり、空腸で弱められると報告している。一方、1997年、Varjonenら⁴¹⁾はWDEIAの主要アレルゲンはグリアジンであることを報告した。更に、1999年、Palosuoら³⁸⁾は、運動前に小麦を含んだ食品を摂取してアナフィラキシー症状を起こした18人の患者全員に、小麦に含まれる γ -グリアジンに対するIgEの上昇を認め、そのうち13人は α -グリアジンに対するIgEの上昇も認められたと報告している。2003年、Lehtoら⁴²⁾はWDEIA患者において ω -5グリアジンに対するIgE、IgAの上昇、IL-10 mRNA発現の抑制が認められたと報告した。IL-10は免疫反応を抑制的に調節する調節性T cellに関与しており、経口免疫寛容を促進する。即ちIL-10mRNA発現抑制は経口免疫寛容を抑制することにつながると考えられる。このようにWDEIAについての研究は、上記のような症例研究、あるいは患者血清を用いた*in vitro*の研究を中心に進められてきた。一方、FDEIAの論文のうち小麦アレルゲンと運動との関わりを論じたPalosuoら⁴³⁾の報告がある。 ω -5グリアジンのペプシン消化物はトランスグルタミナーゼの働きで複合体を形成し、分子量の大きな重合物を形成する。この重合物はペプシン分解物より顕著にWDEIA患者血清IgEと結合すると報告した。ここで彼らは、トランスグルタミナーゼはストレスによってカルシウムイオンレベルを上昇させるという文献を引用しながら、運動によってもカルシウムイオン濃度が上昇しトランスグルタミナーゼが活性化され、 ω -グリアジンは消化酵素による分解後でも大きなペプチドを形成するためアレルゲン活性が高くなると考察している。しかし、この様に分子量が大きくなった場合、生体内への進入が容易になるとは考えにくく、更なる検討が望まれる。

WDEIA 解明のためのモデル動物の確立

このようにWDEIAの検討については長年の間、小麦に関わる疾患をもつ患者の血清が用いられてきた。しかし、WDEIA発症メカニズムの解明研究を行うためには実験動物を確立することが強く望まれ

る。すでに我々⁴⁴⁾は、FDEIA実験のモデル動物確立を目的として、卵白リゾチーム(Ly)でB10.Aマウスの感作を検討してきた。アジュバントとLyを腹腔投与することによって、顕著なLy特異IgEの上昇が認められ、食物アレルギーモデルマウスが確立された。この感作マウスにアレルゲン経口投与後、急性運動を負荷すると、疲労困憊運動量は非感作マウスと比較して感作マウスで有意な低下が観察された。この時、アレルゲンの体内浸入を肝臓組織の蛍光免疫によって観察すると、感作マウスにアレルゲン投与後更に運動を負荷すると著しく発色し、より多くのアレルゲンが体内へ浸入することが認められた(図1)。さらに、小腸粘膜上皮組織をHE染色して観察すると、小腸絨毛の脱落のような損傷が観察される。この小腸粘膜上皮組織の著しい損傷は、アレルゲンあるいは運動それぞれ単独負荷の場合より、アレルゲン投与後運動を負荷するとより強く認められ、顕著なアナフィラキシー症状を呈すること、また疲労困憊運動量の有意な低下が認められた。これらの結果からこのB10.AマウスはWDEIAの発症メカニズム解明にも有益なモデルマウスとなり得ると考えた。

モデル動物系を用いた

WDEIAメカニズム解明の取り組み

小麦より溶解度の違いを利用して抽出した三分画、即ち、塩溶性タンパク質画分、グリアジン画分及びグルテニン画分でB10.Aマウスを免疫すると、グリアジン画分で免疫したマウスの特異IgEが最も上昇した⁴⁵⁾。しかし、WDEIA患者のIgEが上昇するとは限らないとの報告もある²⁾。そこで各感作マウスに各小麦タンパク質を投与後、疲労困憊まで運動を負荷すると、塩溶性タンパク質群と比較しグリアジン群次いでグルテニン群の運動時間は有意に低下した⁴⁵⁾。そこで、アレルゲンの体内浸入を肝臓組織の蛍光免疫によって観察すると、各小麦タンパク質を投与・運動負荷後のマウスの肝臓へのアレルゲンの浸入は、塩溶性タンパク質群と比較しグリアジン群次いでグルテニン群で高かった⁴⁵⁾。さらに、小腸粘膜上皮組織の損傷はグリアジン群で最も激しく(図2)、この損傷箇所からより多くのアレルゲンが体内に浸入したと考えられた⁴⁵⁾。Lehtoら⁴²⁾はWDEIAの原因アレルゲンがグリアジンであると報告しているが、我々のB10.Aマウスを用いた実験結果からグリアジン以外にグルテニンもWDEIA主要アレルゲンである可能性が示唆された。グリアジン及びグルテニンの構造から、グルテニンはそのままの形ではアルコールに溶けないが、S-S結合を切

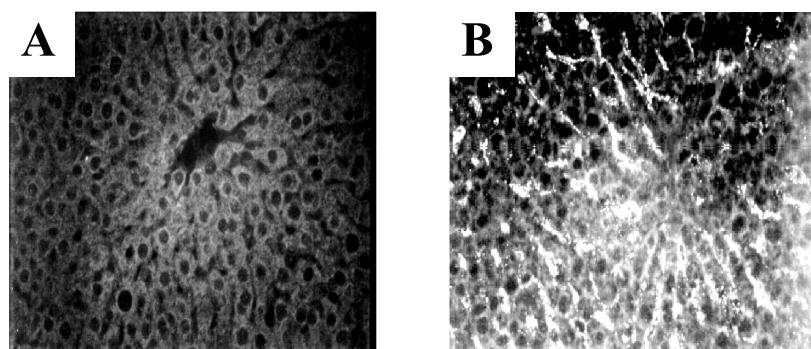


図1 Photographs of lysozyme(Ly)positive staining in the liver of resting A and exercised B sensitized mice($\times 100$). The hepatic sinusoid was stained using anti-Ly antibody in the Ly-sensitized mice following acute exercise .

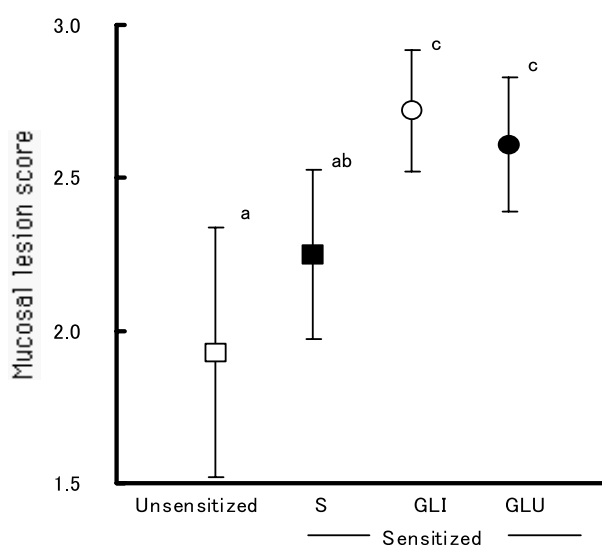


図2 Mean (S.D.) effect of exercise after oral ingestion of wheat protein on the mucosal lesion score in each wheat-fractionated protein-sensitized group of mice(S : salt-soluble fractionated wheat protein-sensitized mice , GLI : gliadin-rich fractionated wheat protein-sensitized mice , and GLU : glutenin-rich fractionated wheat protein-sensitized mice)and in the unsensitized mice . The differences between the values not associated with a common superscript letter were significant (Unsensitized-group versus GLI- and GLU-group , S-group versus GLI- and GLU-group , $p < 0.05$, respectively) .

断し単量体の形に解離させるとアルコールにも溶けるようになる。即ち、消化過程でS-S結合が切断されたと仮定すれば単量体のグルテニンはグリアジンに類似した性質を示す可能性も考えられる。

一般に食物の主要アレルゲンとしては卵のオボムコイド、牛乳の β -ラクトグロブリンなどが報告されており^{46,47)}、これらは塩溶性タンパク質である。しかしWDEIAの原因タンパク質はグリアジン及びグルテニンのような不溶性タンパク質である可能性が高く、何故不溶性タンパク質がアレルゲンと成り得るのか更なる検討が必要となる。そこで不溶性小麦タンパク質がアレルゲンと成り得る要因を検討するために、小麦各タンパク質の消化性を比較検討した⁴⁸⁾。まず、小麦各タンパク質の消化性を比較し

てみると、ペプシンによるグリアジン及びグルテニンの消化性は塩溶性タンパク質と比較して低く、グリアジンはほとんど可溶化されなかった。一方、*in vivo*でのグリアジンの消化性は*in vitro*より高く、胃で一部が可溶化されていた。グリアジンには疎水部位が多く脂質との結合性が高いと言われているため、消化過程で胆汁の影響を受ける可能性が考えられた。そこで、グリアジンをペプシンで消化後、胆汁添加と非添加条件下でパンクレアチンによる消化性を比較した。ペプシン及びパンクレアチン消化後の可溶化グリアジン量を比較すると、胆汁を加えたことで、より多くのグリアジンが可溶化される傾向にあった。即ち、*in vitro*でほとんど可溶化されなかった不溶性グリアジンは、胆汁存在下で消化酵素

との親和性が高まり，消化を受けて可溶化され易くなったと考察された．

これら小麦タンパク質の消化性に関する結果を参考に，我々は現在，小麦各タンパク質の吸収性を検討している．非感作マウスに各タンパク質を投与後，小腸粘膜上皮組織損傷程度を比較すると，グリアジン群の小腸に出血を伴う激しい損傷が確認されている．このような小腸粘膜上皮組織傷害はセリアック病でも観察されることが報告されている^{49,50)}．セリアック病の研究では主要原因タンパク質としてグリアジンが挙げられ⁵¹⁾，このグリアジンが分解されて生成されるペプチドが小腸粘膜上皮の損傷，また損傷を受けた小腸粘膜上皮組織の回復遅延等に関与し^{52,53)}，これらに共通するアミノ酸配列は PSQQ 及び QQQP であると報告されている⁵¹⁾．一方，WDEIA 患者の血清中 IgE がグリアジン由来のペプチドである QQFHQQQ, QSPEQQQ, YQQYPQQ, QQPPQQ とそれぞれ反応したことから，これらが WDEIA の主要エпитープであり，これらのエпитープの同定が WDEIA 患者の診断及び治療に役立つであろうと Matsuo ら⁵⁴⁾は述べている．

このように，グリアジン由来のペプチドが小腸粘膜上皮組織を脱落させるような著しい症状を引き起こすことが，セリアック病あるいは WDEIA でも報告されてきたことから，これらペプチドが共通要因と成り得る可能性は高い．我々の研究結果から，小

腸粘膜上皮組織の傷害は非感作マウスでも認められ，更に運動することでその傷害は促進されることを認めてきた．これは，小腸粘膜上皮組織の損傷がアレルギー発症メカニズム以外の作用機序によっても起こり得ることを示したものであった．即ち，グリアジンの消化過程で生成されるペプチドが小腸粘膜上皮組織への傷害作用を示し，更に運動が小腸粘膜の損傷とアレルギーの吸収を高めることによって，強力に WDEIA を発症させ得ることが示唆された．

今後の課題

小麦アレルギーの解析は，徐々にではあるが着実に前進している．これまでの研究は，患者血清中 IgE の結合性を指標にした小麦タンパク質の評価を中心として進められてきた．近い将来，アレルギー患者はさらに増えると予想されており食物アレルギーやその対策を考える上で，今後は消化・吸収過程の解明を含めたアレルギー発症機序に関する研究や Baker's Asthma，セリアック病や小麦依存性運動誘発アナフィラキシーを発症させる原因小麦タンパク質との相互関係が解明されていくことが望まれる．更に，我々が実際に口にする小麦加工食品のアレルゲン活性評価やアレルゲン活性の低減化の研究等が進められることによって，世界で重要な穀物の一つである小麦を安心して食べられるような対策の確立が強く望まれる．

文 献

- 1) 飯倉洋治：食物アレルギー対策検討委員会 平成9年度報告書．厚生省，76，1998．
- 2) 海老澤元宏，飯倉洋治，今井孝成：食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究 平成14年度研究報告書 重篤な食物アレルギーの全国調査に関する研究．厚生労働省，57，2003．
- 3) Osborne TB：The proteins of the wheat kernel．*Carnegie Institution of Washington Publication*，84，1907．
- 4) 新井千秋，古橋樹雄：小麦たん白質グリアジン，グルテニンの用途開発の現状．月刊フードケミカル，1，1-11，1997．
- 5) Wrigley CW and Bietz JA：Wheat chemistry and technology (Pomeranz Y．ed)．*American Association of Cereal Chemists*，159，1988．
- 6) Shewry PR and Tatham AS：The prolamin storage proteins of cereal seeds: structure and evolution．*Biochem J*，267，1-12，1990．
- 7) Ramazzini B：De morbis artificum diatriba．*Mutinae*，1700．(松藤元訳：パン製造人と粉屋の病氣．“働く人々の病氣”北海道大学図書刊行会，141-148，1980から引用．)
- 8) 城智彦，菊地博通，折田良造，河本寛次，勝谷隆，大塚正，浜口美博：最近10年間に経験した職業性喘息について．アレルギー，20，876，1971．
- 9) 小室淳，佐山恒夫，鈴木あや子，近藤佳子，村山剛久，谷藤一生，鈴木康之，板倉康太郎，須藤守夫，田村昌士，坂東武志，光井庄太郎：製パン，製菓工場従業員における小麦粉アレルギー．アレルギー，29，556，1980．
- 10) Matsumura Y，Niitsuma T and Ito H：A study of factors contributing to bakers' allergy symptoms．*Arerugi*，43，625-633，1994．
- 11) Baldo BA and Wrigley CW：IgE antibodies to wheat flour components．Studies with sera from subjects

- with baker's asthma or celiac condition. *Clin Allergy*, **8**, 109–124, 1978.
- 12) Sutton R, Hill DJ, Baldo BA and Wrigley CW: Immunoglobulin E antibodies to ingested cereal flour components: studies with sera from subjects with asthma and eczema. *Clin Allergy*, **12**, 63–74, 1982.
 - 13) Walsh BJ, Wrigley CW, Musk AW and Baldo BA: A comparison of the binding of IgE in the sera of patients with baker's asthma to soluble and insoluble wheat-grain proteins. *J Allergy Clin Immunol*, **76**, 23–28, 1985.
 - 14) Weiss W, Vogelmeier C and Gorg A: Electrophoretic characterization of wheat grain allergens from different cultivars involved in bakers' asthma. *Electrophoresis*, **14**, 805–816, 1993.
 - 15) Sandiford CP, Tatham AS, Fido R, Welch JA, Jones MG, Tee RD, Shewry PR and Newman Taylor AJ: Identification of the major water/salt insoluble wheat proteins involved in cereal hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*, **27**, 1120–1112, 1997.
 - 16) Troncone R, Caputo N, Zibella A, Moliterno G, Maiuri L and Auricchio S: Coeliac disease: A common food intolerance on an immunological basis. In: Common Food Intolerances 1: Epidemiology of Coeliac Disease (Auricchio S and Visakorpi JK, eds). *Karger Basel*, 1–11, 1992.
 - 17) Grodzinsky E, Franzen L, Hed J and Strom M: High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies. *Ann Allergy*, **69**, 66–70, 1992.
 - 18) Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, Coppa GV and Giorgi PL: Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet*, **343**, 200–203, 1994.
 - 19) Marsh MN: Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*, **102**, 330–354, 1992.
 - 20) Oberhuber G, Grandtsh G and Vogelsang H: The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **11**, 1185–1194, 1999.
 - 21) Houlston RS, Tomlinson IP, Ford D, Seal S, Marossy AM, Ferguson A, Holmes GK, Hosie KB, Howdle PD, Jewell DP, Godkin A, Kerr GD, Kumar P, Logan RF, Love AH, Johnston S, Marsh MN, Mitton S, O'Donoghue D, Roberts A, Walker-Smith JA and Stratton MF: Linkage analysis of candidate regions for coeliac disease genes. *Hum Mol Genet*, **6**, 1335–1339, 1997.
 - 22) Greco L, Corazza G, Babron MC, Clot F, Fulchignoni-Lataud MC, Percopo S, Zavattari P, Bouguerra F, Dib C, Tosi R, Troncone R, Ventura A, Mantavoni W, Magazzu G, Gatti R, Lazzari R, Giunta A, Perri F, Lacono G, Cardi E, De Virgiliis S, Cataldo F, De Angelis G, Musumeci S, Ferrari R, Balli F, Bardella MT, Volta U, Catassi C, Torre G, Eliaou JF, Serre JL and Clerget-Darpoux F: Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet*, **62**, 669–675, 1998.
 - 23) Kaukinen K, Partanen J, Maki M and Collin P: HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*, **9**, 695–699, 2002.
 - 24) Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, Johansen FE, Fausa O, Sollid LM, Jahnsen J, Scott H and Brandtzaeg P: Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology*, **115**, 551–563, 1998.
 - 25) Moss SF, Attia L, Scholes JV, Walters JRF and Holt PR: Increased small intestinal apoptosis in celiac disease. *Gut*, **39**, 811–817, 1996.
 - 26) Schuppan D, Dieterich W and Riecken EO: Exposing gliadin as a tasty food for lymphocytes. *Nat med*, **4**, 666–667, 1998.
 - 27) Agardh D, Borulf S, Lernmark A and Ivarsson SA: Tissue transglutaminase immunoglobulin isotypes in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **36**, 77–82, 2002.
 - 28) McManus R: Celiac disease-the villain unmasked? *New Engl J Med*, **348**, 2573–2574, 2003.
 - 29) Mearin ML: Tissue transglutaminase: master regulator of celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **36**, 10–11, 2003.
 - 30) Molberg O, McAdam SN, Korner R, Ouarsten H, Kristiansen C, Madsen L, Fugger L, Scott H, Noren O, Roepstorff P, Lundin KE, Sjostrom H and Sollid LM: Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin

- peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease . *Nat Med* , **4** , 713-717 , 1998 .
- 31) Sander GR , Cummins AG , Henshall T and Powell BC : Rapid disruption of intestinal barrier function by gliadin involves altered expression of apical junctional proteins . *FEBS lett* , **579** , 4851-4855 , 2005 .
 - 32) Picarelli A , Maiuri L , Mazzilli MC , Coletta S , Ferrante P , Di-Giovambattista F , Greco M , Torsoli A and Auricchio S : Gluten-sensitive disease with mild enteropathy . *Gastroenterology* , **111** , 608-616 , 1996 .
 - 33) Maki M : Coeliac disease and autoimmunity due to unmasking cryptic epitopes . *Lancet* , **348** , 1046-1047 , 1996 .
 - 34) Maulits RM , Pratt DS and Schoaket AL : Exercise-induced anaphylactic reaction to Shell-fish . *J Allergy Clin Immunol* , **63** , 433-434 , 1979 .
 - 35) 渡辺尚 , 坂本祐二 , 友永淑美 , 犬山正仁 , 笹山初代 , 原耕平 , 今村由起夫 , 浅井貞宏 : 食餌依存性運動誘発アナフィラキシーの1例 (本邦報告24症例との比較を含めて) . *アレルギー* , **39** , 1523-1528 , 1990 .
 - 36) Dohi M , Suko M , Sugiyama H , Yamashita M , Tadokoro K , Juji F , Okudaira H , Sano Y , Ito K and Miyamoto T : Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: A study on 11 Japanese cases . *J Allergy Clin Immunol* , **87** , 34-40 , 1991 .
 - 37) 原田晋 , 堀川達弥 , 市橋正光 : Food-dependent exercise-induced anaphylaxis の本邦報告集計による考察 . *アレルギー* , **49** , 1066-1073 , 2000 .
 - 38) Palosuo K , Alenius H , Varjonen E , Koivuluhta M , Mikkola J , Keskinen H , Kalkkinen N and Reunala T : A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis . *J Allergy Clin Immunol* , **103** , 912-917 , 1999 .
 - 39) Sheffer A , Soter NA , Mcfadden Jr and Austen KF : Food-dependent exercise-induced anaphylaxis . *Mayo Clin Proc* , **72** , 140-147 , 1997 .
 - 40) Kushimoto H and Aoki T : Masked type I wheat allergy . *Arch Dermatol* , **121** , 355-360 , 1985 .
 - 41) Varjonen E , Vainio E and Kalimo K : Life-threatening , recurrent anaphylaxis caused by allergy to gliadin and exercise . *Clin Exp Allergy* , **27** , 162-166 , 1997 .
 - 42) Lehto M , Palosuo K , Varjonen E , Majuri ML , Andersson U , Reunala T and Alenius H : Humoral and cellular responses to gliadin in wheat-dependent , exercise-induced anaphylaxis . *Clin Exp Allergy* , **33** , 90-95 , 2003 .
 - 43) Palosuo K , Varjonen E , Nurkkala J , Kalkkinen N , Harvima R , Reunala T and Alenius H : Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent , exercise-induced anaphylaxis . *J Allergy Clin Immunol* , **111** , 1386-1392 , 2003 .
 - 44) Yano H , Kato Y and Matsuda T : Acute exercise induces gastrointestinal leakage of allergen in lysozyme-sensitized mice . *Eur J Appl Physiol* , **87** , 358-364 , 2002 .
 - 45) Kozai H , Yano H , Matsuda T and Kato Y : Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis in mice is caused by gliadin and glutenin treatments . *Immunol Lett* , **102** , 83-90 , 2006 .
 - 46) Urisu A , Ando H , Morita Y , Wada E , Yasaki T , Yamada K , Komada K , Torii S , Goto M and Wakamatsu T : Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white . *J Allergy Clin Immunol* , **100** , 171-176 , 1997 .
 - 47) Savilahti E and Kuitunen M : Allergenicity of cow milk proteins . *J Pediatr* , **121** , S12-20 , 1992 .
 - 48) 香西はな , 佐藤文子 , 矢野博己 , 松田幹 , 加藤保子 : 小麦依存性運動誘発アナフィラキシー原因タンパク質の消化性からの検討 . 第59回日本栄養食糧学会大会講演要旨集 , 296 , 2003 .
 - 49) Rubin CE , Brandborg LL , Phelps PC and Taylor HC Jr : Studies of celiac disease . I . The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue . *Gastroenterology* , **38** , 28-49 , 1960 .
 - 50) Maki M and Collin P : Coeliac disease . *Lancet* , **349** , 1755-1759 , 1997 .
 - 51) Sturgess R , Day P , Ellis HJ , Lundin KE , Gjertsen HA , Kontakou M and Ciclitira PJ : Wheat peptide challenge in celiac disease . *Lancet* , **343** , 758-761 , 1994 .
 - 52) Fluge O , Sletten K , Fluge G , Aksnes L and Elsayed S : In vitro toxicity of purified gluten peptides tested by organ culture . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* , **18** , 186-192 , 1994 .
 - 53) De Ritis G , Auricchio S , Jones HW , Lew E J , Bernardin JE and Kasarda DD : In vitro (organ culture)

studies of the toxicity of specific A-gliadin peptides in celiac disease . *Gastroenterology* , **94** , 41-49 , 1988 .
54) Matsuo H , Kohno K and Morita E : Molecular cloning , recombinant expression and IgE-binding epitope of omega-5 gliadin , a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis . *FEBS J* , **272** , 4431-4438 , 2005 .

(平成18年 4月28日受理)

Wheat Protein as an Allergen : Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis

Hana KOZAI, Hiromi YANO and Yasuko KATO

(Accepted Apr. 28, 2006)

Key words : wheat, gliadin, wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis WDEIA, B10. A mice

Abstract

Wheat flour is one of the three major food-allergens. Numerous reports indicate that salt-soluble wheat proteins cause baker's asthma and gliadin causes celiac disease. Moreover, Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) is due to wheat flour in many cases. When B10.A mice which serve as useful models for studying the immunological mechanism of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA), were sensitized with several fractions of wheat protein, their running times until exhaustion were remarkably shortened, and high levels of intestinal erosion were found. These gastrointestinal mucosal lesions have also been observed in celiac disease. The major allergens of WDEIA might be gliadin and glutenin. Recently, it was reported that the peptides of digested gliadin showed toxicity in a study of celiac disease. It was suggested that the toxic peptides generated during the digestion of gliadin could cause not only celiac disease but also WDEIA. This review focused on previous WDEIA and wheat protein studies.

Correspondence to : Hana KOZAI Doctoral Program in Health Science, Graduate School of Health Science
and Technology, Kawasaki University of Medical Welfare
Kurashiki, 701-0193, Japan
E-Mail: hkozai@rehab.osakafu-u.ac.jp
(Kawasaki Medical Welfare Journal Vol.16, No.1, 2006 11-19)